急性冠脉综合征患者强化抗栓治疗研究进展

邓天华 黄琳 游志刚
基金项目：江西省自然科学基金（NO.20181BAB205083）；江西省自然科学基金（20212BAB206042）
作者单位：330006 江西省南昌市 南昌大学第二附属医院心血管内科
通信作者：游志刚，E-mail:youzhigang_75@126.com
【摘要】急性冠脉综合征是冠心病的一种严重类型。为降低缺血事件风险，当前指南推荐急性冠脉综合征患者双联抗血小板治疗 12 个月。然而标准双抗治疗下患者残余心血管风险仍高，因此最佳抗栓策略仍存在争议。为进一步减少缺血事件的发生，学者们对强化抗栓方案开展了广泛的研究。为进一步指导临床个体化抗栓治疗及明确最佳抗栓策略，本文就强化抗栓最新研究进展进行综述。
关键词：急性冠脉综合征 抗血小板治疗 双通道抗栓

Research advances of reinforced antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome

Deng Tianhua1, Huang Lin, You Zhigang
Department of Cardiovascular Medicine, the second affiliated Hospital of Nanchang University; Nanchang 330004, China
Corresponding author: You Zhigang, professor; E-mail:youzhigang_75@126.com

【Abstract】Acute coronary syndrome is a serious type of coronary heart disease . To reduce the risk of ischemic events, current guidelines recommend dual antiplatelet therapy for 12 months in patients with acute coronary syndrome. However, the residual cardiovascular risk of patients receiving standard antiplatelet therapy is still high; therefore, the best antithrombotic strategy remains controversial. To reduce the occurrence of ischemic events, scholars have carried out extensive research on enhanced antithrombotic regimens. In order to further guide clinical individualized antithrombotic therapy and determine the best antithrombotic strategy, the latest research advances in reinforced antithrombotic therapy are reviewed.
【Keywords】Acute coronary syndrome; antiplatelet therapy; Dual Pathway Inhibition,

急性冠脉综合征（ACS）是一组由动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内血栓形成引发急性心肌缺血的临床综合征。血小板聚集和血栓形成是 ACS 病理生理过程中的重要组成部分[1]。抗栓治疗包括抗血小板治疗和抗凝治疗，由于在高切条件下形成的动脉血栓富含血小板且血小板激活在动脉血栓中占主导地位，因此抗血小板治疗是目前预防和治疗动脉血栓形成的基石[2]。当前指南推荐把阿司匹林联合一种强效 P2Y12 受体抑制剂组成的 12 个月双联抗血小板治疗(DAPT)作为 ACS 患者的标准治疗策略[3]。然而，在标准 DAPT 策略下，ACS 患者残余缺血风险仍然较高。这一部分归因于该人群基线缺血风险高，尤其是合并高龄、既往心梗和糖尿病等高危因素的患者；还有部分原因在于其他血小板激活途径不受抑制，从而继续诱导血小板激活并促进血栓并发症[4]。此外，凝血途径的激活也参与了血栓的形成，只关注血小板抑制的治疗策略不能完全抑制血栓事件的发生[5]。因此，有学者对延长双抗、三联抗血小板、双通道抑制等强化抗栓方案展开研究。本文综合回顾了相关文献，以期能为优化 ACS 患者抗栓治疗提供一些参考意义。

1　ACS 患者强化抗血小板治疗研究进展

1.1　延长双联抗血小板治疗

ACS 患者 12 个月后是否继续 DAPT 及其剂量选择是当前正在探索的热点问题。DAPT 研究[6]发现冠脉支架植入术（CSI）后的人群延长 DAPT 至 30 个月相较 12 个月可以显著降低主要不良心血管事件（MACE）的风险。PEGESUS TIMI54 研究[7]纳入 1～3 年前心梗病史且伴有至少 1 个动脉粥样硬化性血栓形成高危因素的患者，在阿司匹林治疗的基础上将患者随机分为替格瑞洛（90/60mg）组和安慰剂组治疗，随访 33 月的结果表明，替格瑞洛组较安慰剂组 MACE 发生率显著降低（$P<0.05$），尽管大出血率较高（$P<0.01$），但 3 组间的颅内出血或致死性出血发生率未见显著差异。其中，60mg 剂量替格瑞洛的出血和副作用相对较小，而总体有效性与 90mg 相似。小剂量替格瑞洛的优异表现也影响了后续 THEMIS 试验的研究设计，该研究在试验期间将 90mg 的试验剂量改为了 60mg。THEMIS 试验[8]检验了慢性冠脉综合征（CCS）合并糖尿病患者长期 DAPT 的可行性。尽管总人群未发现净临床收益，其亚组研究 THEMIS-PCI[9]发现，与阿司匹林单药治疗相比，延长 DAPT 为接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的人群提供了更佳的净临床收益(9.3% vs 11.0%，$p<0.01$)。以上研究表明，能够长期耐受 DAPT 的 ACS 患者，延长 DAPT

或可获益，尤其是合并既往心梗、PCI 史、糖尿病等高危因素的患者。DAPT 试验发现 CSI 术后人群延长 DAPT 或可获益。PEGESUS TIMI54 试验进一步验证了心梗患者延长包含替格瑞洛的 DAPT 可降低缺血风险，并证明了 60mg 替格瑞洛的有效性。尽管 THEMIS 试验未取得阳性结果，却进一步确立了延长 DAPT 获益的边界并发现既往无心梗史的 CCS 合并糖尿病人群在 PCI 术后仍可从延长 DAPT 中获益。尽管延长 DAPT 方案降低了复发心梗风险，但在全因死亡率这一硬终点上未见下降。有研究[10]发现相较于停药后重新开始 DAPT，持续 DAPT 不中断的患者获益更多，这表明 ACS 患者 12 个月 DAPT 后要及时评估缺血/出血风险，避免高缺血风险患者因停药降低了延长 DAPT 的获益。由于呼吸困难等不良反应和出血事件更常见，长期 DAPT 显著增加了停药率，这也许会阻碍其在临床中的应用。

1.2 三联抗血小板治疗（TAT）

1.2.1 西洛他唑：西洛他唑是一种磷酸二酯酶III（PDE III）抑制剂，通过升高富含 PDEIII的血管平滑肌细胞内环磷酸腺苷水平，抑制膜磷脂生成血栓素 A2，进而发挥血小板抑制功能。可显著改善血小板高反应性，并具有抑制内膜增生和平滑肌增殖的作用，从而降低 CSI 术后再狭窄的风险[11]。近期一项随机对照试验[12]发现辅助使用西洛他唑与急性心梗患者的内皮祖细胞（EPC）动员增加和血小板反应性降低有关，而 EPC 具有预防动脉粥样硬化血栓形成事件的潜力。这表明西洛他唑对动脉粥样硬化血栓形成具有多效性 。 一项荟萃分析对比了 TAT（阿司匹林+氯吡格雷+西洛他唑）和 DAPT（阿司匹林+氯吡格雷）的疗效，结果显示在 ACS 患者中应用 TAT 方案显著降低了 MACE 风险显着降低（P<0.01），而出血风险相当[13]。另一项分析发现与 DAPT 相比，联合西洛他唑的 TAT 可显著减少 CSI 术后支架内再狭窄和靶血管血运重建的发生[14]。一项队列研究[15] 将 TAT 和强效 DAPT（阿司匹林+替格瑞洛/普拉格雷）方案在 PCI 术后人群进行了比较，两组的 MACE 发生率无显著差异，而 2 年时 TAT 组的出血率显著降低（6.4% vs 3.6%，p = 0.006）。上述研究表明有 PCI 史的 ACS 患者联合应用西洛他唑降低了再狭窄和血运重建的风险，且未观察到出血风险的增加，但能否减少全因死亡及心梗等事件尚存争议。老年人群的血管病变通常更复杂、缺血风险更高，Jang 等[16] 发现在 75 岁以上的老年 ACS 人群中应用 TAT 较 DAPT 方案缺血事件未减少，而出血风险相当，缺血风险未减少可能受临床医生常选择更高缺血风险的患者行 TAT 方案影响。当前关于西洛他唑的研究少有与强效 P2Y12 抑制剂的对比且应用于 ACS 人群的研究集中在东亚地区，而东亚人群的血小板反应性更高，其获益难以外推至其他人种。此外，尚缺乏大规模前瞻性研究证实其疗效和安全性。

1.2.2 沃拉帕沙：凝血酶通过蛋白酶激活受体-1（PAR-1）激活血小板聚集。而沃拉帕沙可通过拮抗 PAR-1 选择性抑制凝血酶的活化血小板功能[17]。TRA 2P-TIMI 50 试验结果显示既往心梗患者（2 周-12 月内）在标准双抗的基础上应用沃拉帕沙较安慰剂治疗显著降低了 MACE 风险(P <0 .01)。尽管中/重度出血增加(P < .01)，沃拉帕沙治疗提供了更好的净临床获益（P<0.05） [18]。基于该试验识别出包括年龄≥75 岁在内的 9 个独立危险因素，并发现高危患者（≥3 个因素）使用沃拉帕沙可使 MACE 绝对风险降低 3.2% [19]；这表明根据危险因素分层可以帮助临床医生选择合适的 TAT 人群。近期有基础研究发现 PAR-1 在动脉粥样硬化斑块大量表达，而沃拉帕沙可以通过抑制 PAR-1 从而减少动脉粥样硬化斑块的炎症细胞浸润并延缓斑块的进展[20]。这表明沃拉帕沙或可降低动脉粥样硬化患者的残留血栓-炎症事件风险，并且这种作用独立于其对血小板的抑制作用。VORA-PRATIC[21]试验是一项检验沃拉帕沙联合强效 P2Y12 抑制剂对血小板抑制程度的药效学试验，结果显示在不影响凝血酶的产生和血凝块强度的前提下，沃拉帕沙联合强效 P2Y12 抑制剂治疗持续抑制血小板介导的血栓形成并且该抑制作用强于标准 DAPT，这为 ACS 患者采用沃拉帕沙联合强效 P2Y12 抑制剂的治疗方案提供了药效学支持。需要指出的是尽管联合沃拉帕沙的 TAT 方案提供了更好的净临床获益，却增加了颅内及致死性出血风险。因此，联合沃拉帕沙的 DAPT 方案或许更值得期待进一步的大型随机对照试验检验。

2 双通道抑制（DPI）抗栓治疗

2.1 凝血酶在动脉血栓形成中的作用 在动脉血栓形成过程中，动脉粥样硬化斑块破裂后由组织因子触发凝血酶生成。凝血酶通过 PAR-1 和 PAR-4 激活血小板。活化的血小板通过提供凝血因子聚集的表面来促进更多的凝血酶生成；这一过程将其活性提高了几个数量级。凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，纤维蛋白聚合形成纤维蛋白网。血小板活化促进释放血栓素 A2 和其他激动剂，从而激活周围的血小板。活化的血小板聚集在血管损伤部位，这些聚集体被纤维蛋白网稳定，形成富含血小板的血栓。因此，动脉粥样硬化血栓是由凝血酶生成和血小板激活共同形成的[22]。认识到凝血酶生成和血小板激活在动脉粥样硬化血栓形成中的协同作用，为双通道抑制（DPI）治疗提供了理论基础。

2.2 DPI 方案研究进展 此前有研究检验了在 ACS 人群中应用阿哌沙班、华法林的可行性，由于显著增加出血风险未开展后续研究[23, 24]。利伐沙班是一种新型口服抗凝药物，可直接和选择性地抑制凝血因子 Xa。而凝血因子 Xa 是启动凝血级联的最终共同途径，介导凝血酶的形成[25]。近年来多个大型研究显现出小剂量利伐沙班应用于 ACS 人群的价值。ATLAS ACS 2 TIMI 51 [26]试验发现相较于 DAPT 方案，联合小剂量利伐沙班

（2.5mg 每日 2 次）的三联抗栓方案应用于 ACS 患者可显著降低包括全因死亡在内的 MACE 风险，尽管大出血风险升高，但致死性出血未见增加。GEMINI-ACS-1 试验则验证了 ACS 患者应用低剂量利伐沙班（代替阿司匹林）联合 P2Y12 抑制剂（氯吡格雷/替格瑞洛）方案的安全性，并显示与标准 DAPT 相比，DPI 方案出血风险未见升高[27]。COMPASS[28] 试验入选稳定型动脉粥样硬化血管疾病患者 27 395 人并随机分配至 DPI 组、阿司匹林组或利伐沙班组(5mg)。其冠心病亚组检验了一个设想即：在 CCS 患者中应用 DPI 方案是否优于单纯抗血小板或抗凝方案。结果显示与阿司匹林组相比，DPI 组 MACE 风险降低了 26%，大出血率仅在第一年升高。第二年及此后的大出血率未见升高，而 MACE 风险持续降低。DPI 方案降低了 23%的死亡率，提高了 22%的净临床获益。无论是以综合结局还是死亡率来衡量，都倾向于应用 DPI 方案,且这种绝对获益在多血管病变、糖尿病、肾功能不全等高危人群中更为明显[29]。随后发布的 COMMANDER HF[30] 试验将小剂量利伐沙班应用于冠心病合并心衰的患者时，包括全因死亡在内的 MACE 风险却未见降低。这可能是因为该人群发生的不良事件主要由心衰介导，而非动脉粥样硬化血栓事件介导。尽管该试验未证明利伐沙班用于合并心衰患者的优效性，却进一步划分了利伐沙班在冠心病人群的应用范围。

以上研究证明了 DPI 方案在 ACS 患者中应用的可行性。由于 DPI 方案不仅提高净临床获益，还可降低全因死亡率，临床应用前景值得期待。但当前关于 DPI 方案的研究还存在许多不足。GEMINI-ACS-1 试验仅检验了联合 P2Y12 抑制剂的 DPI 方案的安全性，尽管 DPI 方案缺血事件风险有下降的趋势，但尚无统计学差异。原因可能在于其样本量较小；普拉格雷联合利伐沙班的双路径抗栓方案目前尚未开展试验，还需进一步研究;此外，尚缺乏前瞻性试验来验证 ACS 患者从 DAPT 方案转为 DPI 方案的“转换策略”的时机。

3 局限与展望

由于出血事件对预后的负面影响，临床医生不愿采用新的、更强力的抗栓治疗方案。2020 年 ESC 指南[3] 提出缺血风险高且出血风险低的 ACS 患者在 DAPT12 个月后采用强化抗栓治疗方案是合理的(推荐等级 IIa 级，证据 A 级)。然而出于对出血风险的担忧，强化抗栓方案在临床中实际应用并不多。而为了提高患者综合获益及获得更多的真实世界的研究，在适当的群体中应用强化抗栓策略是值得的。其次，ACS 患者常合并高血压、糖尿病等疾病，过多的药物应用、副作用及潜在增加的出血风险可能导致患者更高的停药率，这可能会影响强化抗栓治疗的临床应用。还需要指出的是，当前最佳的强化抗栓策略及适用人群尚不明确。

老年患者强化抗栓治疗应用前景 老年患者是 ACS 人群中一类特殊的人群。三分之一 ACS 患者为老年患者，当前研究已证实高龄是 ACS 患者发生缺血和出血事件的高危因素[31]。老年患者合并症如高血压、糖尿病和慢性肾脏病的患病率较高，进一步导致出血和缺血事件的风险高于年轻患者，且由于常合并其他疾病，需联合多种药物治疗，增加了药物相互作用和副作用的风险。因此，对于高缺血风险的老年患者，选择强化抗栓方案需要慎重的平衡血栓形成和出血风险。多项研究表明延长 DAPT 方案对老年人群是不适用的。DAPT 和 PEGASUS-TIMI 54 试验的老年亚组并未从延长 DAPT 中获益，反而显著增加了缺血风险。这一现象在 PRODIGY[32]试验进一步证明。而 COMPASS 试验的研究人群平均中位年龄 68.2 岁，亚组分析显示年龄>75 岁为高危缺血因素。老年人群由于绝对风险更高，其获益也更多[33]。此外，Vanassche 等[34]发现联合多种药物及合并其他疾病并不影响患者从 DPI 方案中获益。基于以上证据，老年高缺血风险患者，DPI 方案或许是更佳的强化抗栓方案。

选用强化抗栓治疗需要慎重评估缺血和出血风险，ESC 指南提出了高缺血风险标准：复杂冠心病合并至少一个缺血高危因素。但该标准尚未在真实世界中进行外部验证。Witberg 等[35]在外部验证 DAPT 评分时发现其并未充分的区分缺血/出血风险。最佳的风险分层评估工具需要在未来进一步的开发和验证。关于最佳强化抗栓策略，三联抗栓方案有待大型研究进一步验证其疗效及安全性。延长 DAPT 和 DPI 方案未来的头对头比较试验值得重点关注。总之，ACS 患者的强化抗栓治疗应根据不同方案的特点及危险因素分层，制定出个体化、精准化的抗栓策略。

参考文献

[1] Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy[J]. The New England journal of medicine,2013,368(21):2004-2013.

[2] Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol,2011,8(9):502-512.

[3] Collet J P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J,2021,42(14):1289-1367.

[4] Angiolillo D J, Ferreiro J L. Antiplatelet and anticoagulant therapy for atherothrombotic disease: the role of current and emerging agents[J]. Am J Cardiovasc Drugs,2013,13(4):233-250.

[5] Weitz J I, Angiolillo D J, Geisler T, et al. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence[J]. Thrombosis and Haemostasis,2020,120(08):1147-1158.

[6] Mauri L, Kereiakes D J, Yeh R W, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. N Engl J Med,2014,371(23):2155-2166.

[7] Bonaca M P, Bhatt D L, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med,2015,372(19):1791-1800.

[8] Steg P G, Bhatt D L, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes[J]. N Engl J Med,2019,381(14):1309-1320.

[9] Bhatt D L, Steg P G, Mehta S R, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial[J]. Lancet,2019,394(10204):1169-1180.

[10] Bonaca M P, Bhatt D L, Steg P G, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54[J]. Eur Heart J,2016,37(14):1133-1142.

[11] Chen K Y, Rha S W, Li Y J, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Circulation,2009,119(25):3207-3214.

[12] Park Y, Kim J H, Kim T H, et al. Adjunctive Cilostazol to Dual Antiplatelet Therapy to Enhance Mobilization of Endothelial Progenitor Cell in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Randomized, Placebo-Controlled EPISODE Trial[J]. J Clin Med,2020,9(6).

[13] Fan Z G, Ding G B, Li X B, et al. The clinical outcomes of triple antiplatelet therapy versus dual antiplatelet therapy for high-risk patients after coronary stent implantation: a meta-analysis of 11 clinical trials and 9,553 patients[J]. Drug Des Devel Ther,2016,10:3435-3448.

[14] Zhao S, Zhong Z, Qi G, et al. Effects of Cilostazol-Based Triple Antiplatelet Therapy Versus Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation: An Updated Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials[J]. Clinical Drug Investigation,2019,39(1):1-13.

[15] Kim W, Kim J S, Rha S W, et al. Cilostazol-based triple versus potent P2Y12 inhibitor-based dual antiplatelet therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Heart Vessels,2020,35(9):1181-1192.

[16] Jang H J, Park S D, Park H W, et al. Outcome of Triple Antiplatelet Therapy Including Cilostazol in Elderly Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results from the INTERSTELLAR Registry[J]. Drugs Aging,2017,34(6):467-477.

[17] Franchi F, Rollini F, Park Y, et al. Platelet thrombin receptor antagonism with vorapaxar: pharmacology and clinical trial development[J]. Future Cardiol,2015,11(5):547-564.

[18] Scirica B M, Bonaca M P, Braunwald E, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial[J]. Lancet,2012,380(9850):1317-1324.

[19] Bohula E A, Bonaca M P, Braunwald E, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction[J]. Circulation,2016,134(4):304-313.

[20] Friebel J, Moritz E, Witkowski M, et al. Pleiotropic Effects of the Protease-Activated Receptor 1 (PAR1) Inhibitor, Vorapaxar, on Atherosclerosis and Vascular Inflammation[J]. Cells,2021,10(12).

[21] Franchi F, Rollini F, Faz G, et al. Pharmacodynamic Effects of Vorapaxar in Prior Myocardial Infarction Patients Treated With Potent Oral P2Y12 Receptor Inhibitors With and Without Aspirin: Results of the VORA‐PRATIC Study[J]. Journal of the American Heart Association,2020,9(8).

[22] Ramacciotti E, Weitz J I. Rivaroxaban plus aspirin for cardiovascular protection: Rationale for the vascular dose and dual pathway inhibition[J]. Thromb Res,2019,184:44-49.

[23] Alexander J H, Lopes R D, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome[J]. N Engl J

Med,2011,365(8):699-708.
[24] Rothberg M B, Celestin C, Fiore L D, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit[J]. Ann Intern Med,2005,143(4):241-250.
[25] Kubitza D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Clin Pharmacol Ther,2005,78(4):412-421.
[26] Mega J L, Braunwald E, Wiviott S D, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med,2012,366(1):9-19.
[27] Ohman E M, Roe M T, Steg P G, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial[J]. Lancet,2017,389(10081):1799-1808.
[28] Connolly S J, Eikelboom J W, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet,2018,391(10117):205-218.
[29] Anand S S, Eikelboom J W, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial[J]. J Am Coll Cardiol,2019,73(25):3271-3280.
[30] Zannad F, Anker S D, Byra W M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease[J]. N Engl J Med,2018,379(14):1332-1342.
[31] Schoenenberger A W, Radovanovic D, Windecker S, et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Eur Heart J,2016,37(16):1304-1311.
[32] Piccolo R, Magnani G, Ariotti S, et al. Ischaemic and bleeding outcomes in elderly patients undergoing a prolonged versus shortened duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: insights from the PRODIGY randomised trial[J]. EuroIntervention,2017,13(1):78-86.
[33] Anand S S, Eikelboom J W, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial[J]. Journal of the American College of Cardiology,2019,73(25):3271-3280.
[34] Vanassche T, Verhamme P, Anand S S, et al. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in patients with polypharmacy and multimorbidity: an analysis from the COMPASS trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2021.
[35] Witberg G, Zusman O, Bental T, et al. Validation of the DAPT score in real-world patients undergoing coronary stent implantation[J]. Int J Cardiol,2020,300:99-105.